

S/n 67/941.676  
#5  
amount 1203

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
事項と同一であることを証明する。

is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
is Office.

願 年 月 日  
of Application:

1991年 9月 9日

願 番 号  
tion Number:

平成 3年特許願第227875号

願 人  
t(s):

三共株式会社  
宇部興産株式会社

1992年 9月18日

特許庁長官  
Commissioner.  
Patent Office

麻生 渡



【書類名】 特許願

【整理番号】 91109KN

【提出日】 平成 3年 9月 9日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D497/02

【発明の名称】 ヒドロピリジン誘導体

【請求項の数】 1

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 小池 博之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 浅井 史敏

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 杉立 収寛

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 木村 富美夫

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 井上 輝比古

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 西野 繁栄

## 【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 津▲ざき▼ 康則

## 【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代表者】 河村 喜典

## 【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【住所又は居所】 山口県宇部市西本町1丁目12番32号

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 中東 素男

## 【代理人】

【識別番号】 100081400

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

## 【手数料の表示】

【納付方法】 予納

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 14,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9001823

【ブルーフの要否】 要

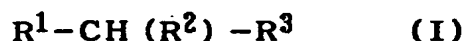
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒドロピリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいフェニル基を示し、 $R^2$  は、置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基、またはジヒドロジオキサジニル基を示し、 $R^3$  は、縮環されたヒドロピリジル基を示す。〕

を有するヒドロピリジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【0002】

【産業上の利用分野】

本発明は、すぐれた血小板凝集抑制作用等を有し、抗血栓、抗塞栓剤として有用なヒドロピリジン誘導体に関する。

【0003】

【従来技術】

血小板凝集抑制作用等を有するヒドロピリジン誘導体としては、例えば、5-(2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、5-(2-クロロ- $\alpha$ -メトキシカルボニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等が知られている（例えば、米国特許2,404,308号、特開昭59-27895号公報等）。

しかしながら、これらの化合物には、作用発現に要する時間が長い等の問題点を有するものがあり、これらの問題点を改善し、さらにすぐれた血小板凝集抑制作用等を有する化合物の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、長年に亘り、一連のヒドロピリジン誘導体を合成し、これらの薬理作用を検討してきた。その結果、特異な置換基を有するヒドロピリジン誘導体がすぐれた血小板凝集抑制作用を有し、さらに、副作用も少なく、抗血栓剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

【発明の構成】

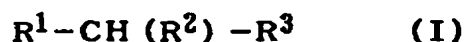
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明のヒドロピリジン誘導体は、一般式

【0007】

【化2】



【0008】

を有する。

【0009】

上記式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいフェニル基を示し、 $R^2$  は、置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基またはジヒドロジオキサジニル基を示し、 $R^3$  は、縮環されたヒドロピリジル基を示す。

【0010】

$R^1$  の置換されていてもよいフェニル基の置換基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチルのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1-C_4$  アルキル基（好適には、メチル、エチル基）；弗素、塩素、臭素、沃素原子のようなハロゲン原子（好適には、弗素、塩素原子）；フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、2-フルオロ

ブチル、3-フルオロブチル、4-クロロブチル、4-フルオロブチルのようなハロゲノ- $C_1-C_4$  アルキル基（好適には、フルオロ置換- $C_1-C_4$  アルキル基、さらに好適には、フルオロ置換-メチル基）；水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1-C_4$  アルコキシ基（好適には、メトキシ、エトキシ基）；フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、2-フルオロイソプロポキシ、4-フルオロブトキシのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ- $C_1-C_4$  アルコキシ基（好適には、フルオロ置換- $C_1-C_4$  アルコキシ基、さらに好適には、フルオロ置換-メトキシ基）；メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソブチルチオのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1-C_4$  アルキルチオ基（好適には、メチルチオ、エチルチオ基）、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2-クロロエチルチオ、2-ブロモエチルチオ、2-ヨードエチルチオ、2-フルオロプロピルチオ、3-フルオロプロピルチオ、2-フルオロイソプロピルチオ、4-フルオロブチルチオのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲノ- $C_1-C_4$  アルキルチオ基（好適には、フルオロ置換- $C_1-C_4$  アルキルチオ基、さらに好適には、フルオロ置換-メチルチオ基）；アミノ基、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリルのような $C_1-C_5$  アルカノイル基（好適には、ホルミル、アセチル基）；フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、ブロモアセチル、ヨードアセチル、3-フルオロプロピオニル、4-フルオロブチリル、5-フルオロバレリルのようなハロゲノ- $C_2-C_5$  アルカノイル基（好適には、フルオロ置換- $C_2-C_5$  アルカノイル基、さらに好適には、フルオロ置換-アセチル基）；カルボキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブト

キシカルボニルのような直鎖もしくは分鎖状の  $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基（好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基）；カルバモイル基；シアノ基；ニトロ基；メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、sec-ブタンスルホニル、t-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニルのような直鎖もしくは分鎖状の  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基（好適には、メタンスルホニル、エタンスルホニル基）；フルオロメタンスルホニル、ジフルオロメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、2-フルオロエタンスルホニル、2-クロロエタンスルホニル、2-ブロモエタンスルホニル、2-ヨードエタンスルホニル、3-フルオロプロパンスルホニル、4-フルوروبタンスルホニルのような直鎖もしくは分鎖状のハロゲン- $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基（好適には、フルオロ置換- $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基、さらに好適には、フルオロ置換-メタンスルホニル基）；またはスルファモイル基であり得、

好適には、 $C_1 - C_4$  アルキル基、ハロゲン原子；フルオロ置換- $C_1 - C_4$  アルキル基；水酸基； $C_1 - C_4$  アルコキシ基、フルオロ置換- $C_1 - C_4$  アルコキシ基； $C_1 - C_4$  アルキルチオ基；フルオロ置換- $C_1 - C_4$  アルキルチオ基；アミノ基； $C_1 - C_5$  アルカノイル基；フルオロ置換- $C_2 - C_5$  アルカノイル基； $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；シアノ基；ニトロ基； $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基；フルオロ置換- $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基；またはスルファモイル基であり、

更に好適には、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-メチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ置換-メトキシ基、メチルチオ基、フルオロ置換-メチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、フルオロ置換-アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ置換-メタンスルホニル基またはスルファモイル基であり、

特に好適には、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基また

はニトロ基であり、

最も好適には、弗素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基またはニトロ基である。

#### 【0011】

該置換基の数は、立体障害等の問題を除き、1乃至5であり、好適には、1乃至3であり、特に好適には、1乃至2である。また、置換位置は、好適には、パラまたはオルトであり、特に好適には、オルトである。

#### 【0012】

$R^2$  の置換されていてもよい脂肪族アシル基の脂肪族アシル基は、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基のような直鎖もしくは分枝状の  $C_1 - C_{10}$  アルカノイル基；アクリロイル、メタアクリロイル、2-ブテノイル、2-ペンテノイル、2-ヘキセノイルのような直鎖もしくは分枝状の  $C_3 - C_6$  アルケノイル基；またはシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニルのような  $C_3 - C_7$  シクロアルキルカルボニル基であり得、好適には、 $C_2 - C_6$  アルカノイル基または  $C_3 - C_6$  シクロアルキルカルボニル基であり、さらに好適には、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル基である。

#### 【0013】

また、脂肪族アシル基の置換基は、例えば、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基またはシアノ基であり、これらは、前記フェニル基の置換基で定義したものと同意義を示し、好適には、弗素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基またはシアノ基であり、特に好適には、弗素原子である。

#### 【0014】

置換された脂肪族アシル基の具体的な基は、例えば、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、ブromoアセチル、ヨードアセチル、3-フルオロプロピオニル、3-クロロブ



ロピオニル、3-ブロモプロピオニル、3-ヨードプロピオニル、4-フルオロ  
 ブチリル、4-クロロブチリル、5-フルオロバレリル、ヒドロキシアセチル、  
 3-ヒドロキシプロピオニル、4-ヒドロキシブチリル、5-ヒドロキシバレリ  
 ル、メトキシアセチル、3-メトキシプロピオニル、4-メトキシブチリル、5  
 -メトキシバレリル、エトキシアセチル、3-エトキシプロピオニル、4-エト  
 キシブチリル、5-エトキシバレリル、シアノアセチル、3-シアノプロピオニ  
 ル、4-シアノブチリル、5-シアノバレリル、3-フルオロアクリロイル、3  
 -クロロアクリロイル、3-シアノアクリロイル、2-フルオロシクロプロピル  
 カルボニル、2-クロロシクロプロピルカルボニル、2-ブロモシクロプロピル  
 カルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロロシクロブチルカ  
 ルボニル、2-フルオロシクロペンチルカルボニル、2-クロロシクロペンチル  
 カルボニル、2-フルオロシクロヘキシルカルボニル、2-クロロシクロヘキシ  
 ルカルボニル、2-ヒドロキシシクロプロピルカルボニル、2-ヒドロキシシク  
 ロブチルカルボニル、2-ヒドロキシシクロペンチルカルボニル、2-ヒドロキ  
 シシクロヘキシルカルボニル、2-メトキシシクロプロピルカルボニル、2-メ  
 トキシシクロブチルカルボニル、2-メトキシシクロペンチルカルボニル、2-  
 メトキシシクロヘキシルカルボニル、2-エトキシシクロプロピルカルボニル、  
 2-エトキシシクロブチルカルボニル、2-エトキシシクロペンチルカルボニル  
 、2-エトキシシクロヘキシルカルボニル、2-シアノシクロプロピルカルボニ  
 ル、2-シアノシクロブチルカルボニル、2-シアノシクロペンチルカルボニル  
 、2-シアノシクロヘキシルカルボニル基であり得、

好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、  
 クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、ヒドロ  
 キシアセチル、3-ヒドロキシプロピオニル、メトキシアセチル、3-メトキシ  
 プロピオニル、エトキシアセチル、シアノアセチル、3-シアノプロピオニル、  
 3-フルオロアクリロイル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、2-クロ  
 ロシクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-クロ  
 ロシクロブチルカルボニル、2-フルオロシクロペンチルカルボニル、2-フル  
 オロシクロヘキシルカルボニル、2-ヒドロキシシクロプロピルカルボニル、2

ーメトキシシクロプロピルカルボニル、2-エトキシシクロプロピルカルボニル、2-シアノシクロプロピルカルボニル基であり、

更に好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、メトキシアセチル、シアノアセチル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル、2-クロロシクロプロピルカルボニル、2-フルオロシクロブチルカルボニル、2-メトキシシクロプロピルカルボニル基であり、

特に好適には、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロアセチル、3-フルオロプロピオニル、ヒドロキシアセチル、メトキシアセチル、シアノアセチル、2-フルオロシクロプロピルカルボニル基である。

#### 【0015】

$R^2$  の置換されたベンゾイル基の置換基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチルのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1 - C_4$  アルキル基（好適には、メチル、エチル基）；弗素、塩素、臭素、沃素原子のようなハロゲン原子（好適には、弗素、塩素原子）；またはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシのような直鎖もしくは分鎖状の $C_1 - C_4$  アルコキシ基（好適には、メトキシ、エトキシ基）であり得、好適には、ハロゲン原子であり、特に好適には、弗素原子である。また、該置換基の数は、立体障害等の問題を除き、1乃至5であり、好適には、1乃至3であり、特に好適には1乃至2である。

#### 【0016】

$R^2$  のジヒドロジオキサジニル基は、好適には、5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル基である。

#### 【0017】

$R^3$  の縮環されたヒドロピリジル基は、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピリダジンのような5乃至6員環状ヘテロアリアル環と縮環されたテトラヒドロピリジル基であり得、好適には、フランまたはチオフェン環と縮

環されたテトラヒドロピリジル基であり、さらに好適には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基または4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2, -c]ピリジン-5-イル基であり、特に好適には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル基である。

## 【0018】

一般式(I)で表わされる化合物において、 $R^1$ が結合している炭素原子等是不斉炭素原子であり得、それらに基づく光学異性体が存在するが、その異性体およびそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。

また、化合物(I)は、薬理上許容される塩に変換される。それらの塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、りん酸のような無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸との塩をあげることができる。さらに、化合物(I)の水和物も本発明に包含される。

## 【0019】

前記一般式(I)を有する化合物において、好適には、

1)  $R^1$ が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノ- $C_1-C_4$ アルキル基、水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、ハロゲノ- $C_1-C_4$ アルコキシ基、 $C_1-C_4$ アルキルチオ基、ハロゲノ- $C_1-C_4$ アルキルチオ基、アミノ基、 $C_1-C_5$ アルカノイル基、ハロゲノ- $C_2-C_5$ アルカノイル基、カルボキシ基、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1-C_4$ アルカンスルホニル基、ハロゲノ- $C_1-C_4$ アルカンスルホニル基またはスルファモイル基である。)である化合物、

2)  $R^1$ が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基が、 $C_1-C_4$ アルキル基、ハロゲン原子、フルオロ置換- $C_1-C_4$ アルキル基、水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基、フルオロ置換- $C_1-C_4$ アルコキシ基、 $C_1-C_4$ アルキルチオ基、フルオロ置換- $C_1-C_4$ アルキルチオ基、アミノ基、 $C_1-C_5$ ア

ルカノイル基、フルオロ置換- $C_2 - C_5$  アルカノイル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基、フルオロ置換- $C_1 - C_4$  アルカンスルホニル基またはスルファモイル基である。) である化合物、

3)  $R^1$  が、置換されていてもよいフェニル基 (該置換基が、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、フルオロ置換-メチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、フルオロ置換-メトキシ基、メチルチオ基、フルオロ置換-メチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、フルオロ置換-アセチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、フルオロ置換-メタンスルホニル基またはスルファモイル基である。) である化合物、

4)  $R^1$  が、置換されていてもよいフェニル基 (該置換基が、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、シアノ基またはニトロ基である。) である化合物、

5)  $R^1$  が置換されたフェニル基 (該置換基が、弗素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基、シアノ基またはニトロ基である。) である化合物、

6)  $R^1$  の置換されていてもよいフェニル基の置換基の数が、1乃至3である化合物、

7)  $R^1$  の置換されていてもよいフェニル基の置換基の数が、1乃至2である化合物、

8)  $R^1$  の置換されていてもよいフェニル基の置換基の置換位置が、パラまたはオルトである化合物、

9)  $R^2$  が、置換されていてもよい、 $C_1 - C_{10}$  アルカノイル基、 $C_3 - C_6$  アルケノイル基もしくは  $C_3 - C_7$  シクロアルキルカルボニル基 (該置換基が、ハロゲン原子、水酸基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基またはシアノ基である。) 、置換されたベンゾイル基 (該置換基が、 $C_1 - C_4$  アルキル基、ハロゲン原子または  $C_1 - C_4$  アルコキシ基である。) または 5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジ

オキサジン-3-イル基である化合物、

10)  $R^2$  が、置換されていてもよい、 $C_2-C_6$  アルカノイル基もしくは  $C_3-C_6$  シクロアルキルカルボニル基（該置換基が、弗素原子、塩素原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基またはシアノ基である。）、弗素原子で置換されたベンゾイル基または5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル基である化合物、

11)  $R^2$  が、弗素原子で置換されていてもよい、 $C_2-C_6$  アルカノイル基または  $C_3-C_6$  シクロアルキルカルボニル基である化合物、

12)  $R^2$  が、弗素原子で置換されていてもよい、 $C_2-C_3$  アルカノイル基または  $C_3-C_4$  シクロアルキルカルボニル基である化合物、

13)  $R^3$  が、窒素、酸素、硫黄原子を含有する5乃至6員環状ヘテロアリアル環と縮環されたテトラヒドロピリジル基である化合物、

14)  $R^3$  が、フランまたはチオフエン環と縮環されたテトラヒドロピリジル基である化合物、

15)  $R^3$  が、4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,2-c]ピリジン-5-イル基または4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル基である化合物、

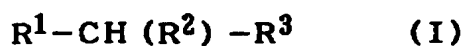
16)  $R^3$  が、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル基である化合物

をあげることができる。

一般式(I)における好適な化合物として、以下の化合物を具体的に例示することができる。

【0020】

【化3】



【0021】



化合物 番号No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	Ph	DDOZ	TTPy
2	2-F-Ph	DDOZ	TTPy
3	2-Cl-Ph	DDOZ	TTPy
4	2-CN-Ph	DDOZ	TTPy
5	2-NO <sub>2</sub> -Ph	DDOZ	TTPy
6	2-CHF <sub>2</sub> -Ph	DDOZ	TTPy
7	2,6-diF-Ph	DDOZ	TTPy
8	2-F-6-Cl-Ph	DDOZ	TTPy
9	2-F-Ph	Ac	TTPy
10	2-Cl-Ph	Ac	TTPy
11	2-CN-Ph	Ac	TTPy
12	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Ac	TTPy
13	2-CF <sub>3</sub> -Ph	Ac	TTPy
14	2,6-diF-Ph	Ac	TTPy
15	2-F-6-Cl-Ph	Ac	TTPy
16	2,4-diF-Ph	Ac	TTPy
17	2-F-6-CN-Ph	Ac	TTPy
18	Ph	Prop	TTPy
19	2-F-Ph	Prop	TTPy
20	2-Cl-Ph	Prop	TTPy
21	2-Br-Ph	Prop	TTPy
22	2-I-Ph	Prop	TTPy
23	2-OH-Ph	Prop	TTPy
24	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
25	2-Cl-5-NH <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
26	2-CN-Ph	Prop	TTPy

27	2-F-5-COOH-Ph	Prop	TTPy
28	2-F-4-Me-Ph	Prop	TTPy
29	2-CF <sub>3</sub> -Ph	Prop	TTPy
30	2-F-4-OMe-Ph	Prop	TTPy
31	2-OCHF <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
32	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	Prop	TTPy
33	3-OCH <sub>2</sub> F-Ph	Prop	TTPy
34	4-SMe-Ph	Prop	TTPy
35	2-SCHF <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
36	3-SCF <sub>3</sub> -Ph	Prop	TTPy
37	2-SO <sub>2</sub> Me-Ph	Prop	TTPy
38	2-SO <sub>2</sub> Et-Ph	Prop	TTPy
39	2-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> -Ph	Prop	TTPy
40	4-CONH <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
41	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
42	2-CHO-Ph	Prop	TTPy
43	2-Ac-Ph	Prop	TTPy
44	2-COCF <sub>3</sub> -Ph	Prop	TTPy
45	2,6-di-F-Ph	Prop	TTPy
46	2-F-6-Cl-Ph	Prop	TTPy
47	2,4,6-tri-F-Ph	Prop	TTPy
48	2,3,4,5,6-pent-F-Ph	Prop	TTPy
49	2-F-6-CN-Ph	Prop	TTPy
50	2-F-6-NO <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy
51	2,6-di-F-4-Me-Ph	Prop	TTPy
52	2,4-di-Cl-Ph	Prop	TTPy
53	2-F-4-OH-Ph	Prop	TTPy
54	2-Cl-4-CO <sub>2</sub> Me-Ph	Prop	TTPy
55	2-F-6-OCHF <sub>2</sub> -Ph	Prop	TTPy

56	2-Cl-4-Et-Ph	Prop	TTPy
57	2-F-5-OEt-Ph	Prop	TTPy
58	Ph	c-PrCO	TTPy
59	2-F-Ph	c-PrCO	TTPy
60	2-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
61	2-Br-Ph	c-PrCO	TTPy
62	2-I-Ph	c-PrCO	TTPy
63	2-OH-Ph	c-PrCO	TTPy
64	2-NO <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
65	2-Cl-5-NH <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
66	2-CN-Ph	c-PrCO	TTPy
67	2-F-5-COOH-Ph	c-PrCO	TTPy
68	2-F-4-Me-Ph	c-PrCO	TTPy
69	2-CF <sub>3</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
70	2-F-4-OMe-Ph	c-PrCO	TTPy
71	2-OCHF <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
72	2-OCF <sub>3</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
73	3-OCH <sub>2</sub> F-Ph	c-PrCO	TTPy
74	4-SMe-Ph	c-PrCO	TTPy
75	2-SCHF <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
76	3-SCF <sub>3</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
77	2-SO <sub>2</sub> Me-Ph	c-PrCO	TTPy
78	2-SO <sub>2</sub> Et-Ph	c-PrCO	TTPy
79	2-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
80	4-CONH <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
81	3-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
82	2-CHO-Ph	c-PrCO	TTPy
83	2-Ac-Ph	c-PrCO	TTPy
84	2-COCF <sub>3</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy



85	2,6-di-F-Ph	c-PrCO	TTPy
86	2-F-6-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
87	2,4,6-tri-F-Ph	c-PrCO	TTPy
88	2,3,4,5,6-pent-F-Ph	c-PrCO	TTPy
89	2-F-6-CN-Ph	c-PrCO	TTPy
90	2-F-6-NO <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
91	2,6-di-F-4-Me-Ph	c-PrCO	TTPy
92	2,4-di-Cl-Ph	c-PrCO	TTPy
93	2-F-4-OH-Ph	c-PrCO	TTPy
94	2-Cl-4-CO <sub>2</sub> Et-Ph	c-PrCO	TTPy
95	2-F-6-OCHF <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TTPy
96	2-Cl-4-Et-Ph	c-PrCO	TTPy
97	2-F-5-OEt-Ph	c-PrCO	TTPy
98	2-F-Ph	3-F-Prop	TTPy
99	2-Cl-Ph	3-F-Prop	TTPy
100	2-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
101	2,6-di-F-Ph	3-F-Prop	TTPy
102	2-F-6-Cl-Ph	3-F-Prop	TTPy
103	2-F-6-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
104	2-NO <sub>2</sub> -Ph	3-F-Prop	TTPy
105	2-F-4-CN-Ph	3-F-Prop	TTPy
106	2-F-Ph	c-BuCO	TTPy
107	2-Cl-Ph	c-BuCO	TTPy
108	2-CN-Ph	c-BuCO	TTPy
109	2-F-Ph	HOCH <sub>2</sub> CO	TTPy
110	2-Cl-Ph	HOCH <sub>2</sub> CO	TTPy
111	2-CN-Ph	CF <sub>3</sub> CO	TTPy
112	2-F-Ph	CF <sub>3</sub> CO	TTPy
113	2-Cl-Ph	CF <sub>3</sub> CO	TTPy

114	2-F-Ph	CHO	TTPy
115	2-Cl-Ph	CHO	TTPy
116	2-F-Ph	Bur	TTPy
117	2-Cl-Ph	Bur	TTPy
118	2-F-Ph	i-Bur	TTPy
119	2-Cl-Ph	i-Bur	TTPy
120	2-F-Ph	Var	TTPy
121	2-Cl-Ph	Var	TTPy
122	2-F-Ph	Piv	TTPy
123	2-F-6-Cl-Ph	Piv	TTPy
124	2-F-Ph	i-Var	TTPy
125	2-Cl-Ph	Hxn	TTPy
126	2-F-Ph	Dcn	TTPy
127	2-Cl-Ph	1-Butn	TTPy
128	2-F-Ph	c-PnCO	TTPy
129	2-F-Ph	c-HxCO	TTPy
130	2-F-Ph	c-HpCO	TTPy
131	2-F-Ph	CH <sub>2</sub> FCO	TTPy
132	2-F-Ph	CHF <sub>2</sub> CO	TTPy
133	2-Cl-Ph	CHF <sub>2</sub> CO	TTPy
134	2-CN-Ph	CHF <sub>2</sub> CO	TTPy
135	2-F-Ph	MeO-CH <sub>2</sub> CO	TTPy
136	2-Cl-Ph	MeO-CH <sub>2</sub> CO	TTPy
137	2-F-Ph	NC-CH <sub>2</sub> CO	TTPy
138	2-Cl-Ph	NC-CH <sub>2</sub> CO	TTPy
139	2,6-di-F-Ph	NC-CH <sub>2</sub> CO	TTPy
140	2-F-Ph	3-Cl-Prop	TTPy
141	2-Cl-Ph	3-Cl-Prop	TTPy
142	2-F-Ph	3-OH-Prop	TTPy

143	2-Cl-Ph	3-OH-Prop	TTPy
144	2-F-Ph	3-MeO-Prop	TTPy
145	2-F-Ph	3-CN-Prop	TTPy
146	2-F-Ph	4-F-Bur	TTPy
147	2-Cl-Ph	4-Cl-Bur	TTPy
148	2-F-Ph	4-F-PhCO	TTPy
149	2-Cl-Ph	4-F-PhCO	TTPy
150	2-CN-Ph	4-F-PhCO	TTPy
151	2-F-Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
152	2-Cl-Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
153	2-NO <sub>2</sub> -Ph	2,4-di-F-PhCO	TTPy
154	2-F-Ph	3-Br-Prop	TTPy
155	2-F-Ph	3-I-Prop	TTPy
156	2-F-Ph	Ac	TFPy
157	2-Cl-Ph	Ac	TFPy
158	2-CN-Ph	Ac	TFPy
159	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Ac	TFPy
160	2-F-Ph	Prop	TFPy
161	2-Cl-Ph	Prop	TFPy
162	2-CN-Ph	Prop	TFPy
163	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Prop	TFPy
164	2-F-Ph	3-F-Prop	TFPy
165	2-Cl-Ph	3-F-Prop	TFPy
166	2-CN-Ph	3-F-Prop	TFPy
167	2-NO <sub>2</sub> -Ph	3-F-Prop	TFPy
168	2-F-Ph	c-PrCO	TFPy
169	2-Cl-Ph	c-PrCO	TFPy
170	2-CN-Ph	c-PrCO	TFPy
171	2-NO <sub>2</sub> -Ph	c-PrCO	TFPy

172	2,6-di-F-Ph	c-PrCO	TFPy
173	2-F-6-Cl-Ph	c-PrCO	TFPy
174	2,6-di-F-Ph	4-F-PhCO	TTPy

上記表において、略号は以下の基を示す。

【0022】

Ac : アセチル

c-Bu : シクロブチル

Bur : ブチリル

Butn : ブテノイル

Dcn : デカノイル

DDOZ : 5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル

Et : エチル

c-Hp : シクロヘプチル

c-Hx : シクロヘキシル

Hxn : ヘキサノイル

Me : メチル

Ph : フェニル

Piv : ピバロイル

c-Pn : シクロペンチル

c-Pr : シクロプロピル

Prop : プロピオニル

TFPy : 4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジル-5-イル

TTPy : 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジル-5-イル

Var : バレリル

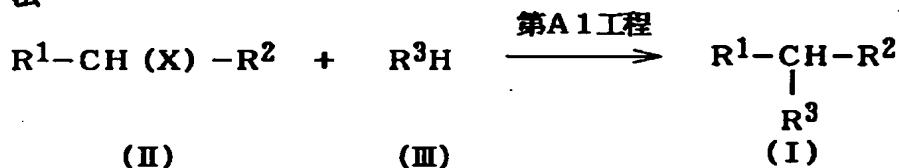
本発明の一般式 (I) を有する化合物は、以下の方法に従って容易に製造され

る。

【0023】

【化4】

A 法



【0024】

上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、前述したものと同意義を示し、Xは、ハロゲン原子（好適には、塩素、臭素原子）を示す。

A法は、化合物（I）を製造する方法である。

第A1工程は、一般式（I）を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤の存在下または非存在下（好適には、不活性溶剤の存在下）、塩基の存在下または非存在下（好適には、塩基の存在下）、一般式（II）を有する化合物と一般式（III）を有する化合物を反応させることによって達成される。

【0025】

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネンのような有機アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩である。塩基の量は、好適には、原料化合物（II）に対して、等モル乃至5倍モルである。また、原料化合物（III）は、塩基を兼ねて、または有機アミン類は、溶剤を兼ねて、大過剰使用することができる。

## 【0026】

使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチルのようなエステル類、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールのようなアルコール類、アセトニトリルのようなニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類またはスルホキシド類である。

## 【0027】

反応温度は、原料化合物(II)，(III)および溶媒の種類等により異なるが、通常0℃乃至200℃（好適には、室温付近乃至150℃）であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、1乃至24時間（好適には、2乃至15時間）である。

反応終了後、本反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、析出してくる結晶を濾取することまたは水を加え、必要に応じて、中和して、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

また、化合物(I)において、R<sup>1</sup>にアミノ基を有する化合物は、ニトロ基を有する相当する化合物を、後述するC法第2C工程の相当する反応と同様にして、製造することもできる。

## 【0028】

化合物(I)の塩は、常法、例えば、エーテル等の不活性溶剤中、化合物(I)を塩酸、マレイン酸等の酸と処理し、析出する結晶を濾別することによって、製造することができる。

光学活性な化合物(I)は、光学活性な原料化合物(II)を使用するか、ラセミ体の化合物(I)を常法、例えば、分別晶析、液体クロマトグラフィー等によ

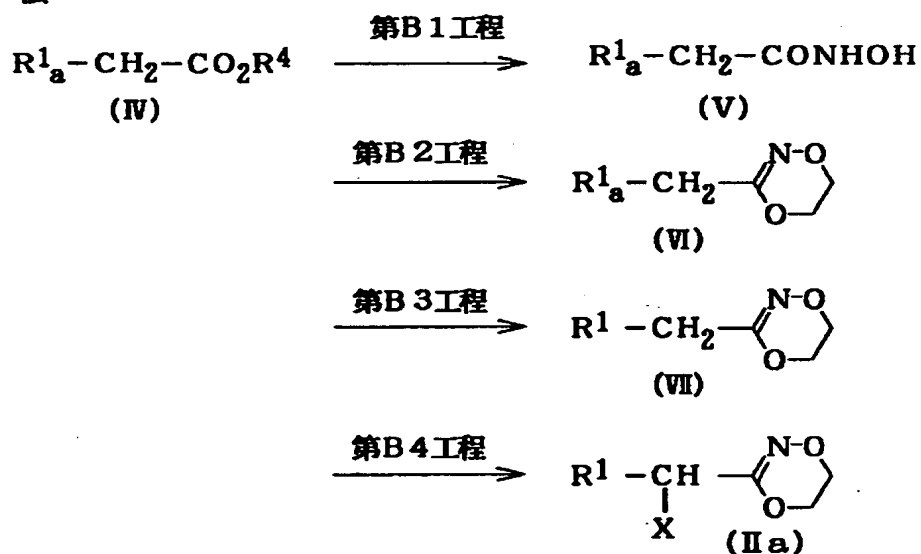
り光学分割することによって、得ることができる。

原料化合物 (III) は、公知であり (例えば、M. Podesta et. al., Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 9(5), 487-490(1974))、原料化合物 (II) は、以下の方法により容易に製造される。

【0029】

【化5】

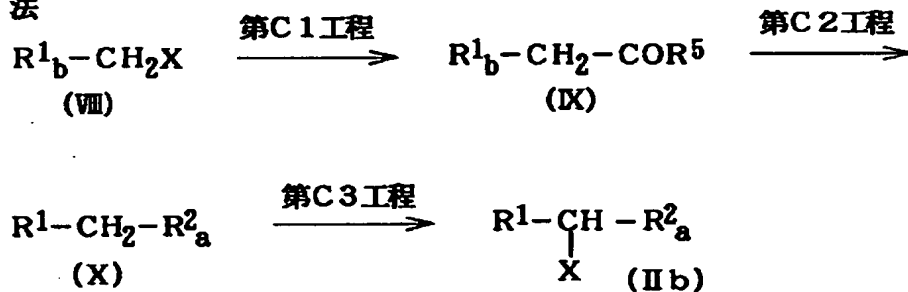
B 法



【0030】

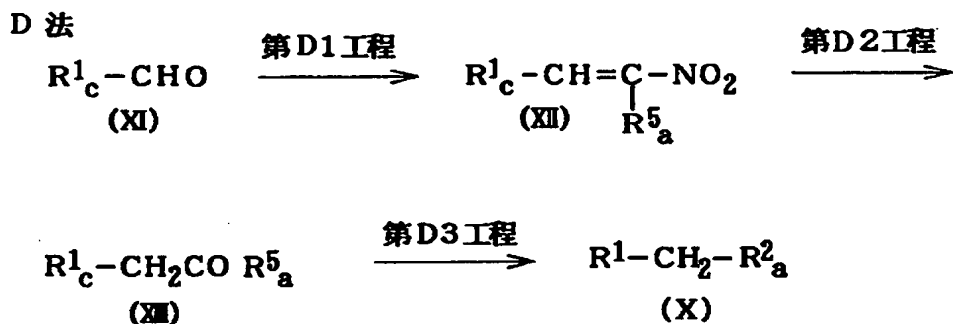
【化6】

C 法



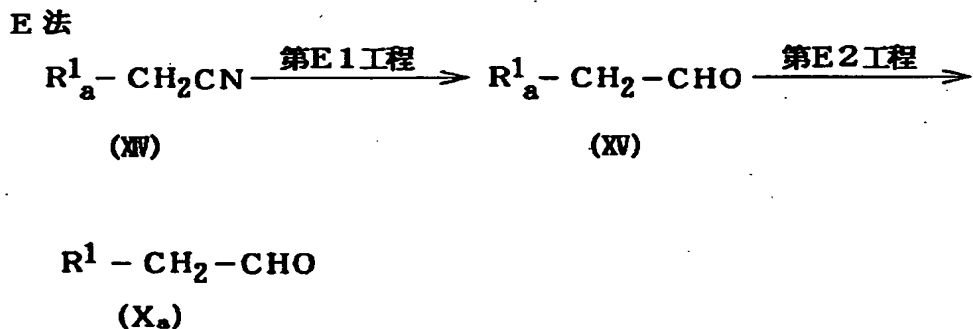
【0031】

【化7】



【0032】

【化8】



【0033】

上記式中、 $\text{R}^1$  および X は、前述したものと同意義を示し、 $\text{R}^1_{\text{a}}$  は、前記  $\text{R}^1$  において、シアノ、カルボキシおよびアルコシカルボニル置換基が除かれ、 $\text{C}_1-\text{C}_5$  アルカノイルおよびハロゲノ- $\text{C}_2-\text{C}_5$  アルカノイル置換基が保護されている他、 $\text{R}^1$  と同意義を示し、 $\text{R}^1_{\text{b}}$  は、前記  $\text{R}^1$  において、アミノ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイルおよびアルコシカルボニル置換基が除かれ  $\text{C}_1-\text{C}_5$  アルカイル、ハロゲノ- $\text{C}_2-\text{C}_5$  アルカノイルおよび水酸置換基が保護されている他、 $\text{R}^1$  と同意義を示し、 $\text{R}^1_{\text{c}}$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_5$  アルカノイルおよびハロゲノ- $\text{C}_2-\text{C}_5$  アルカノイル置換基が保護されている他、 $\text{R}^1$  と同意義を示し、 $\text{R}^2_{\text{a}}$  は、前記  $\text{R}^2$  において、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、 $\text{R}^2$  と同意義を示し、 $\text{R}^4$  は、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル基を示し、



$R^5$  は、前記  $R^2$  において、水酸置換基が保護され、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、 $R^2$  からカルボニル部分が除かれた基と同意義を示し、 $R^5_a$  は、前記  $R^2$  において、ジヒドロジオキサジニル基が除かれている他、 $R^2$  からカルボニル部分が除かれた基と同意義を示す。

## 【0034】

また、 $C_1 - C_5$  アルカノイルおよびハロゲノ- $C_2 - C_5$  アルカノイルの保護基は、アルデヒド、ケトンの保護基として、有機化学の分野で通常使用されるものなら、特に限定されず、例えば、カルボニル部分を含む形で、式



(式中、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルのような  $C_1 - C_4$  アルキル基を示すかまたは  $R^6$  および  $R^7$  が共同してエチレン、トリメチレンのような  $C_2 - C_3$  アルキレン基を形成する。)

を有するアセタール、ケタールであり得、好適には、 $R^6$  および  $R^7$  がメチル、エチル基であるかまたは  $R^6$  および  $R^7$  が共同してエチレン、トリメチレン基を形成する。

## 【0035】

水酸基の保護基は、有機化学の分野で通常使用されるものなら特に限定されず、例えば、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルのような環状エーテルをあげることができる。

## 【0036】

B法は、一般式 (II) において、 $R^2$  が、ジヒドロジオキサジニル基である化合物 ( $II_a$ ) を製造する方法である。

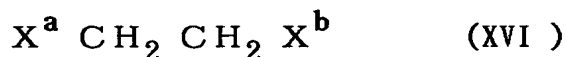
## 【0037】

第B1工程は、一般式 (V) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中 (例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類)、塩基の存在下 (例えば、ナトリウム メトキサイド、ナトリウム エトキサイド、カリウム t-ブトキシサイドのようなアルカリ金属アルコキシサイド類)、一般式 (IV) を有する化合物をヒドロキシアミンもしくはその鉍酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩等)

と、0℃乃至150℃（好適には、室温付近乃至100℃）で、1乃至24時間（好適には、2乃至15時間）反応させることによって行われる。

## 【0038】

第B2工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類）、塩基の存在下（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類）、化合物(V)を、一般式



（式中、 $X^a$  および  $X^b$  は、同一または異なってハロゲン原子を示す。）

を有する化合物と、0℃乃至200℃（好適には、室温付近乃至150℃）で、1乃至24時間（好適には、2乃至15時間）反応させることによって行われる。

## 【0039】

第B3工程は、所望の工程で、

(1)  $R_a^1$  に含まれるアルカノイルまたはハロゲノールカノイル基の保護基を除去する反応、

(2)  $R_a^1$  に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換する反応および

(3)  $R_a^1$  に含まれるハロゲン原子をカルボキシ基に変換し、更にカルボキシ基を  $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基に変換する反応を含む。

## 【0040】

アルカノイル基等の保護基の除去反応は、有機化学の分野で通常使用される方法で行われ、例えば、アセタール、ケタールは、相当する化合物(VI)を不活性溶剤（例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類）中、酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等）と、0℃乃至100℃（好適には、室温乃至50℃）で、10分乃至5時間（好適には、30分乃至2時間）反応させることにより除去される。

## 【0041】

ハロゲン原子をシアノ基に変換する反応は、相当する化合物(VI)を、不活性溶剤(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、青酸ナトリウム、青酸カリウム、青酸銅のような金属青酸塩と、0℃乃至200℃(好適には、室温乃至150℃)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。

## 【0042】

ハロゲン原子をカルボキシ基に変換する反応は、相当する化合物(VI)を、不活性溶剤(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)中、金属マグネシウムと、0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させ、得られたグリニヤール試薬に炭酸ガスを0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、0.5乃至24時間(好適には、1乃至10時間)反応させることによって行われる。

## 【0043】

カルボキシ基を $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基に変換する反応は、相当するカルボン酸を、酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等)の存在化、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノールのような $C_1 - C_4$  アルコール類と、0℃乃至100℃(好適には、室温乃至50℃)で、30分乃至5時間(好適には、1時間乃至2時間)反応させることにより行われる。本反応は、通常大過剰の $C_1 - C_4$  アルコールを溶剤を兼ねて使用する。

## 【0044】

第B4工程は、一般式(II<sub>a</sub>)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類)、化合物(VII)を塩素、臭素、沃素のようなハロゲンまたは過酸化ベンゾイルのようなラジカル開始剤の存在下、N-クロロスクシイミド、N

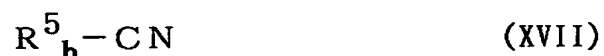
ーブロモスクシイミド、N-ヨードスクシイミドのようなハロゲノイミド類と、  
0℃乃至100℃（好適には、室温乃至50℃）で、30分乃至20時間（好適  
には、1時間乃至15時間）反応させることにより行われる。

## 【0045】

C法は、一般式(II)において、 $R^2$ が、 $R_a^2$ （ $R^2$ からジヒドロジオキサジ  
ニル基が除かれた基）である化合物(II<sub>b</sub>)を製造する方法である。

## 【0046】

第C1工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中  
（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類）中、一  
般式(VIII)を有する化合物を金属マグネシウムと、0℃乃至150℃（好適に  
は、室温乃至100℃）で、30分乃至24時間（好適には、1乃至10時間）  
反応させ、得られたグリニヤール試薬に、一般式



（式中、 $R^5$ およびXは、前述したものと同意義を示し、 $R_b^5$ は、シアノ置換  
基が除かれている他、 $R^5$ と同意義を示し、 $R_c^5$ は、水素原子が除かれている他  
、 $R^5$ と同意義を示す。）

を有する化合物を0℃乃至150℃（好適には、室温乃至100℃）で、30分  
乃至24時間（好適には、1乃至10時間）反応させることによって行われ  
る。

## 【0047】

第C2工程は、所望の工程で、

(1)  $R_b^1$ に含まれるアルカノイルまたはハロゲノールアルカノイル基の保護基  
を除去する反応、

(2)  $R_b^1$ 、 $R^5$ 等に含まれる水酸基の保護基を除去する反応、

(3)  $R_b^1$ に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換し、シアノ基を順次カル  
バモイル基およびカルボキシ基に変換し、更にカルボキシ基を $C_1-C_4$ アルコ  
キシカルボニル基に変換する反応、

(4)  $R^1_b$ に含まれるニトロ基をアミノ基に変換する反応および

(5)  $R^1_b$ に含まれるアルキルチオ基をスルファモイル基に変換する反応を含む。

アルカノイル基等の保護基の除去反応および水酸基の保護基である環状エーテル基の除去反応は、前記第B3工程(1)の反応と同様に行われる。

#### 【0048】

ハロゲン原子をシアノ基に変換する反応は、前記第B3工程(2)の反応と同様に行われる。なお、本反応では、原料化合物(IX)において、 $R^5$ にハロゲン原子が含まれないものを用いることが好ましい。

#### 【0049】

また、 $R^5$ にハロゲン原子を含む化合物を用いて、そのハロゲン原子をシアノ基に変換することもできる。

#### 【0050】

シアノ基を順次カルバモイル基およびカルボキシ基に変換する反応は、相当する化合物(IX)を、含水鉱酸(例えば含水硫酸、含水塩酸、含水硝酸等)と、0℃乃至200℃(好適には、室温乃至100℃)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。本反応において、酸濃度を調節することにより、カルバモイル基およびカルボキシ基に段階的に変換された化合物が得られる。例えば、約90%硫酸中で反応させ、カルバモイル基に変換させ、次いで、これを約60%硫酸中で反応させ、カルボキシ基に変換させることができる。

#### 【0051】

カルボキシ基を $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル基に変換する反応は、前記第B3工程(3)後段の反応と同様に行われる。

#### 【0052】

ニトロ基をアミノ基に変換する反応は、相当する化合物(IX)を、不活性溶剤(例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類)中、還元触媒(例えば、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金等)の存在下、水素ガス(1気圧乃至5気圧)と、0℃乃至150℃(好適には、室温乃至100℃)で、30分

乃至24時間（好適には、1乃至10時間）反応させることによって行われる。

アルキルチオ基をスルファモイル基に変換する反応は、相当する化合物（IX）を、不活性溶剤（例えば、水、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類またはそれらの混合溶剤）中、ハロゲン化剤（例えば、塩素、臭素等）と、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $-5^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）で、30分乃至24時間（好適には、1乃至10時間）反応させ、得られた相当するスルホニルハライド体を、不活性溶剤（例えば、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類）中、アンモニアと $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、室温乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）で、30分乃至24時間（好適には、1乃至10時間）反応させることによって行われる。

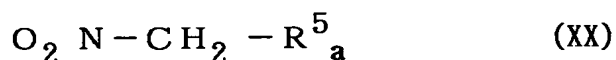
#### 【0053】

第C3工程は、化合物（II<sub>b</sub>）を製造する工程で、化合物（X）を前記第B4工程と同様にハロゲン化することにより行われる。

#### 【0054】

D法は、C法の化合物（X）を別途に製造する方法である。

第D1工程は、一般式（XII）を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類）、塩基の存在下（例えば、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム、安息香酸アンモニウムのような有機酸アンモニウム類）、一般式（XI）を有する化合物を、一般式



（式中、 $\text{R}_a^5$ は、前述したものと同意義を示す。）

を有する化合物と、室温乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）で、1乃至24時間（好適には、2乃至15時間）反応させることによって行われる。

第D2工程は、一般式（XIII）を有する化合物を製造する工程で、化合物（XII）を、不活性溶剤（例えば、酢酸、プロピオン酸のような有機酸類）中、水の存在下、還元剤（例えば、金属亜鉛、金属鉄等）と、室温乃至 $250^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）で、30分乃至24時間（好適には、1乃至10時間）反応させることによって行われる。

#### 【0055】

第D3工程は、所望の工程で、

(1)  $R^1_C$ に含まれるアルカノイルまたはハロゲノールアルカノイル基の保護基を除去する反応

を含み、前記第B3工程の相当する反応と同様に行われる。

#### 【0056】

E法は、C法の化合物(X)において、 $R^2_a$ がホルミル基である化合物(Xa)を別途に製造する方法である。

第E1工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類)、一般式(XIV)を有する化合物を、還元剤(例えば、リチウム トリ(t-ブトキシ)アルミニウムヒドリド、リチウム アルミニウムヒドリドのようなアルミニウムヒドリド類)と、 $-30$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ (好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至室温)で、1乃至24時間(好適には、2乃至15時間)反応させることによって行われる。

#### 【0057】

第E2工程は、所望の工程で、

(1)  $R^1_a$ に含まれるアルカノイルまたはハロゲノールアルカノイル基の保護基を除去する反応および

(2)  $R^1_a$ に含まれるハロゲン原子をシアノ基に変換し、シアノ基をカルボキシ基に変換し、さらにカルボキシ基をアルコキシカルボニル基に変換する反応を含み、これらの反応は、前記第C2工程の相当する反応と同様に行われる。

#### 【0058】

反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、必要に応じて、不溶物が存在するときは、それを濾別し、反応液が酸性またはアルカリ性のときは、それを中和して、溶剤を留去することまたは残渣に水を加え、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。また、目的物がカルボン酸誘導体のときは、反応液をアルカリ性にして、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、水層を取り、それを中和後、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることが

できる。

【0059】

【発明の効果】

本発明の前記一般式（I）を有する化合物は、優れた血小板凝集抑制作用等を有し、血栓、塞栓症の予防、治療薬としてきわめて有用である。

【0060】

試験例 1

マウス出血時間延長作用

試験動物は、10匹のICR系雄性マウス（日本チャールスリバー）を一群として用いた。被検薬物は5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、マウスに3日間にわたり試験の48時間、24時間および4時間前に経口投与した。マウスを保定器内にいれ、尾先端部5mmを切断し、先端部から2cmを37℃に保温した生理食塩液中に浸した。出血が連続15秒間停止した時点を止血とし、尾先端の切断から止血までの時間を出血時間とした。出血時間は最大5分間観察し、止血まで時間が5分以上の場合は出血時間を5分（300秒）とした。出血時間延長作用は被検薬物を含有しない5%アラビアゴム水溶液を投与した対照群のマウスの出血時間に対する比率とした。

本試験により、実施例3, 5, 6, 7, 8, 10および12の化合物は、優れた出血時間延長作用を示した。

【0061】

試験例 2

血小板凝集抑制作用

試験動物は、4匹のSD系雌性ラット（日本チャールスリバー）を一群として用いた。被検薬物は、5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、試験の4時間前にラットに経口投与した。一部の被検薬物については3日間にわたり試験の48時間、24時間および4時間前に経口投与した。対照群のラットには被検薬物を含有しない5%アラビアゴム水溶液を投与した。血小板凝集は、P. Lumley とP. P. A. Humphreyの方法（J. Pharmacol. Methods, 6, 153-166(1981)）を一部修正して測定した。麻酔下のラット腹部大動脈より血液5.4 mlを3.8%（W/V）クエン



酸ナトリウム溶液 (0.6 ml) を抗凝固剤として採血した。得られたクエン酸塩加血を1.2ml づつキュベットに分注し、37℃で攪拌 (1000rpm) した。2分間の予備加温の後、キュベット内から血液0.3 mlを分取して、自動血球測定装置 (E-4000、東亜医用電子) を用い血小板数を測定し、血小板数前値とした。次にキュベット内の血液0.9 mlにアデノシン二リン酸 (ADP) 溶液 (0.05mM) またはコラーゲン懸濁液 (0.06mg/ml) を0.1ml 加え、血小板凝集を惹起した。ADP添加2分後あるいはコラーゲン添加4分後に血液0.3ml を分取して血小板数を測定し、血小板数後値とした。血小板凝集率は次の式により求めた。

$$100 \times (\text{血小板数前値} - \text{血小板数後値}) / \text{血小板数前値}$$

また、被検薬物の血小板凝集抑制作用は対照群ラットの血小板凝集率との比較から求めた。

本試験により、実施例5, 6, 8, 10および12の化合物は、優れた血小板凝集抑制作用を示した。

#### 【0062】

化合物 (I) を血栓、塞栓症の治療薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の医薬組成物として経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患の状態、投与方法により異なるが、経口投与では通常1回量1乃至1000mg、とりわけ約10乃至500mgが、静脈内投与では1回量薬0.1乃至100mg、とりわけ約0.1乃至100mgが好ましく、これらの薬用量を症状に応じて1日1乃至3回投与するのが望ましい。

#### 【0063】

以下に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

#### 【0064】

##### 【実施例】

##### 実施例1

5-(2-クロロ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号113)

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン塩酸塩 0.39 g (2.6 mmol) および炭酸ナトリウム 0.28 g (2.6 mmol) に塩化メチレン 10 ml を加え、攪拌しながら、2-クロロ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルベンジルブロマイド 0.67 g (2.2 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液を室温でゆっくり滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 200 ml を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：トルエン：酢酸エチル = 100 : 4）に付し、目的化合物 0.31 g を無色油状物として得た。

I R スペクトル（キャピラリー,  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ）: 1685, 1705.

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.96 (2H, m), 3.90 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.01 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.51 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.58 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.5 (4H, m).

マスペクトル (CI,  $m/z$ ): 360 ( $M^+ + 1$ ).

【0065】

## 実施例 2

5 - [2-クロロ- $\alpha$  - (5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル) ベンジル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号 3)

2-クロロ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルベンジルブロマイドの代わりに、2-クロロ- $\alpha$  - (5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル) ベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 と同様にして、77% の収率で無色油状の目的化合物を得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.86 (4H, m), 3.63 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 3.79 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.75 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.9 (4H, m).

マスペクトル (CI,  $m/z$ ): 349 ( $M^+ + 1$ ).

目的化合物 2.7 g をジエチルエーテル 100 ml に溶解し、室温で塩化水素ガスを吹き込み、析出する結晶を濾取して、目的化合物の塩酸塩 2.3 g を無色粉末と

して得た。

融点 104-107℃。

元素分析値(%) :  $C_{17}H_{17}ClN_2O_2S \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$ として

理論値 : C, 49.52%; H, 5.13%; N, 6.80%

分析値 : C, 49.81%; H, 4.73%; N, 6.56%。

【0066】

### 実施例3

5-[2-フルオロ- $\alpha$ -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号2)

2-クロロ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルベンジルブロマイドの代わりに、2-フルオロ- $\alpha$ -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルブロマイドを用いて、実施例1と同様にして、50%の収率で無色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 2.89(4H, m), 3.63(1H, d, J=13.8Hz), 3.79(1H, d, J=13.8Hz), 4.07(2H, m), 4.33(2H, m), 4.61(1H, s), 6.70(1H, d, J=5.4Hz), 7.09(1H, d, J=5.4Hz), 7.2-7.8(4H, m)。

マスペクトル (CI, m/z) : 333( $M^+$ +1)。

また、実施例2の後段と同様にして、81%の収率で、目的化合物の塩酸塩を無色粉末として得た。

融点 108-112℃。

元素分析値(%) :  $C_{17}H_{17}FN_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として

理論値 : C, 52.78%; H, 5.21%; N, 7.24%

分析値 : C, 53.19%; H, 4.99%; N, 7.16%。

【0067】

### 実施例4

5-[2, 6-ジフルオロ- $\alpha$ -(5, 6-ジヒドロ-1, 4, 2-ジオキサジン-3-イル)ベンジル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号7)

2-クロロ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルベンジルブロマイドの代わりに、2,6-ジフルオロ- $\alpha$ -(5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン-3-イル)ベンジルブロマイドを用いて、実施例1と同様にして、8%の収率で無色粉末状の目的化合物を得た。

融点 151-153℃。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.87(4H, m), 3.62(1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 3.79(1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.08(2H, m), 4.32(2H, m), 4.59(1H, s), 6.70(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.8(4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 351( $M^+ + 1$ )。

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  として

理論値 : C, 58.27%; H, 4.60%; N, 8.00%

分析値 : C, 58.22%; H, 4.61%; N, 7.79%。

【0068】

#### 実施例5

5-(2-クロロ- $\alpha$ -シクロプロピルカルボニルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン (例示化合物番号60)

2-クロロ- $\alpha$ -トリフルオロアセチルベンジルブロマイドの代わりに、2-クロロ- $\alpha$ -シクロプロピルカルボニルベンジルブロマイドを用いて、実施例1と同様にして、66%の収率で黄色油状の目的化合物を得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.82(2H, m), 1.01(2H, m), 2.22(1H, m), 2.87(4H, m), 3.56(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 3.72(1H, d,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 5.06(1H, s), 6.68(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.7(4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 332( $M^+ + 1$ ), 262。

また、塩化水素ガスの代わりに濃硫酸を用いて、実施例2の後段と同様にして70%の収率で、目的化合物の硫酸塩を白色結晶として得た。

融点 184-186℃。

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNOS} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  として

理論値 : C, 50.28%; H, 4.69%; N, 3.26%

分析値 : C, 50.43%; H, 4.53%; N, 2.87%。

【0069】

## 実施例 6

5-(2-フルオロ- $\alpha$ -プロピオニルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号 19)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン 1.85 g (11.13 mmol) を四塩化炭素 30 ml に溶解し、その溶液に臭素 1.78 g の四塩化炭素 15 ml 溶液を室温で、30 分かけて滴下し、室温で、5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して、粗製の 2-フルオロ- $\alpha$ -プロピオニルベンジルブロマイドを得た。この粗製物に、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン塩酸塩 1.95 g (11.13 mmol)、無水炭酸カリウム 3.38 g (24.45 mmol) およびジメチルホルムアミド 30 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、不溶物を濾別して、濾液を減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤; トルエン: 酢酸エチル = 19:1) に付し、目的化合物 1.17 g を淡黄色油状物として得た。

IR スペクトル (キャピラリー,  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1715.

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.03(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.50(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80-2.95(4H, m), 3.53(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.63(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 4.75(1H, s), 6.67(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.1-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 304( $M^++1$ ), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例 2 の後段と同様にして、54% の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 101-103°C.

元素分析値 (%):  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 58.86%; H, 5.41%; N, 3.27%

分析値: C, 59.19%; H, 5.33%; N, 3.19%.

## 【0070】

## 実施例 7

5-( $\alpha$ -アセチル-2-クロロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン (例示化合物番号10)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-プロパノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として44%の収率で得た。

IRスペクトル (キャピラリー,  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ) : 1715.

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.13(3H, s), 2.70-2.95(4H, m), 3.50(1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 3.70(1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 4.93(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.10-7.75(4H, m).

マスペクトル (CI,  $m/z$ ) : 306( $M^++1$ ), 262.

また、実施例2の後段と同様にして、70%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 98-101°C.

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNOS} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値 : C, 54.70%; H, 5.16%; N, 3.98%

分析値 : C, 55.09%; H, 4.97%; N, 3.80%.

## 【0071】

## 実施例 8

5-(2-クロロ- $\alpha$ -プロピオニルベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン (例示化合物番号20)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ブタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として32%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.05(3H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.45(2H, m), 2.85(4H, m), 3.48(1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ), 3.68(1H, d,  $J=14.5\text{Hz}$ ), 4.97(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.65(4H, m).

マスペクトル (CI,  $m/z$ ) : 320( $M^++1$ ).

また、実施例 2 の後段と同様にして、25%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 110-115℃。

元素分析値(%) :  $C_{17}H_{18}ClNOS \cdot HCl \cdot H_2O$  として

理論値 : C, 54.55%; H, 5.92%; N, 3.74%

分析値 : C, 54.39%; H, 5.59%; N, 3.73%。

【0072】

#### 実施例 9

5-(2-クロロ- $\alpha$ -ヘキサノイルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号 125)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-ヘプタノンを用いて、実施例 6 と同様にして、目的化合物を黄色油状物として 10%の収率で得た。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90(3H, t,  $J=7.6$ Hz), 1.1-1.6(6H, m), 2.40(2H, t,  $J=8.0$ Hz), 2.75-3.00(4H, m), 3.50(1H, d,  $J=14.5$ Hz), 3.70(1H, d,  $J=14.5$ Hz), 5.00(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.05(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.1-7.6(4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 362( $M^+ + 1$ ), 262。

【0073】

#### 実施例 10

5-( $\alpha$ -アセチル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号 9)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-プロパノンを用いて、実施例 6 と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として 55%の収率で得た。

IR スペクトル (キャピラリー,  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ) : 1715。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 2.18(3H, s), 2.80-2.95(4H, m), 3.55(1H, d,  $J=12.0$ Hz), 3.65(1H, d,  $J=12.0$ Hz), 4.72(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=5.5$ Hz), 7.05(1H, d,  $J=5.5$ Hz), 7.10-7.55(4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 290 ( $M^+ + 1$ ), 246。

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、61%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 104-106℃。

元素分析値 (%) :  $C_{16}H_{16}FNOS \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値 : C, 57.96%; H, 5.10%; N, 3.38%

分析値 : C, 58.36%; H, 4.94%; N, 3.39%。

【0074】

#### 実施例11

5-( $\alpha$ -シクロブチルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号106)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-フルオロベンジル シクロブチルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として24%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 1.70-2.55(6H, m), 2.8-3.0(4H, m), 3.50(1H, d,  $J=11.0$ Hz), 3.62(1H, d,  $J=11.0$ Hz), 3.7-3.9(1H, m), 4.73(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.05(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.1-7.5(4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 330 ( $M^+ + 1$ ), 246。

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例2の後段と同様にして、57%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 99-104℃。

元素分析値 (%) :  $C_{16}H_{16}FNOS \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値 : C, 60.78%; H, 5.54%; N, 3.08%

分析値 : C, 60.97%; H, 5.48%; N, 2.94%。

NMRスペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 1.7-2.3(6H, m), 3.1-3.3(4H, m), 3.75(1H, m), 4.3(2H, br), 5.55(1H, s), 6.30(2H, s), 6.72(1H, d,  $J=6.5$ Hz), 7.20(1H, d,  $J=6.5$ Hz), 7.25-7.60(4H, m)。



## 【0075】

## 実施例 12

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号 59)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-フルオロベンジル シクロプロピルケトンを用いて、実施例 6 と同様にして、目的化合物を無色油状物として 69% の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.84(2H, m), 1.03(2H, m), 2.28(1H, m), 2.90(4H, m), 3.58(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 3.68(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 4.85(1H, s), 6.68(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.2-7.6(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 316( $M^+ + 1$ ), 246.

また、実施例 2 の後段と同様にして、75% の収率で、目的化合物の塩酸塩を白色結晶として得た。

融点 171-173℃。

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNOS} \cdot \text{HCl}$  として

理論値 : C, 61.44%; H, 5.44%; N, 3.98%

分析値 : C, 61.37%; H, 5.74%; N, 3.85%。

## 【0076】

## 実施例 13

5-( $\alpha$ -ブチリル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号 116)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-ペンタノンを用いて、実施例 6 と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として 41% の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.82(3H, t,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 1.55(2H, m), 2.41(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2.87(4H, m), 3.55(1H, d,  $J=13.0\text{Hz}$ ), 3.62(1H, d,  $J=13.0\text{Hz}$ ), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.55(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 318( $M^+ + 1$ ), 246.

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例 2 の後段と同様にして、36%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 89-90℃。

元素分析値(%) :  $C_{18}H_{20}FNOS \cdot C_4H_4O_4$  として

理論値 : C, 60.96%; H, 5.58%; N, 3.23%

分析値 : C, 60.69%; H, 5.43%; N, 3.01%。

【0077】

#### 実施例 14

5-(2-フルオロ- $\alpha$ -バレリルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (例示化合物番号 120)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-2-ヘキサノンを用いて、実施例 6 と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として 46%の収率で得た。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 0.83(3H, t,  $J=8.0$ Hz), 1.23(2H, m), 1.50(2H, m), 2.45(2H, t,  $J=8.2$ Hz), 2.6-2.9(4H, m), 3.52(1H, d,  $J=14.0$ Hz), 3.65(1H, d,  $J=14.0$ Hz), 4.75(1H, s), 6.65(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.05(1H, d,  $J=6.0$ Hz), 7.1-7.5(4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 332( $M^+ + 1$ ), 246。

また、塩化水素ガスを吹き込む代わりに、マレイン酸を加える他、実施例 2 の後段と同様にして、26%の収率で、目的化合物のマレイン酸塩を無色粉末として得た。

融点 92-93℃。

元素分析値(%) :  $C_{19}H_{22}FNOS \cdot C_4H_4O_4$  として

理論値 : C, 61.73%; H, 5.86%; N, 3.13%

分析値 : C, 61.38%; H, 5.88%; N, 2.59%。

【0078】

#### 実施例 15

5-(2-フルオロ- $\alpha$ -ピバロイルベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒ

ドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号 122)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、1-(2-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-2-ブタノンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として87%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.10(9H, s), 2.85(4H, m), 3.55(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.66(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 5.23(1H, s), 6.63(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.55(4H, m).

マスペクトル (CI,  $m/z$ ) : 332( $M^+ + 1$ ), 246.

また、実施例2の後段と同様にして、34%の収率で、目的化合物の塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

融点 85-90℃。

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FNOS} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

理論値 : C, 59.14%; H, 6.23%; N, 3.63%

分析値 : C, 58.99%; H, 6.57%; N, 3.17%。

【0079】

## 実施例16

5-[2-クロロ- $\alpha$ -(4-フルオロベンゾイル)ベンジル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン (例示化合物番号 149)

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノンの代わりに、2-クロロベンジル 4-フルオロフェニルケトンを用いて、実施例6と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として58%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.90(4H, m), 3.63(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.80(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 5.80(1H, s), 6.63(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.0-7.6(6H, m), 7.95-8.15(2H, m).

マスペクトル (CI,  $m/z$ ) : 386( $M^+ + 1$ ), 262.

また、実施例2の後段と同様にして、40%の収率で、目的化合物の塩酸塩を黄褐色粉末として得た。

融点 121-130℃。

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFNOS} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

理論値：C, 58.47%; H, 4.44%; N, 3.25%

分析値：C, 58.25%; H, 4.86%; N, 3.48%。

【0080】

#### 参考例 1

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン  
 o-クロロフェニル酢酸5.0 g (29.3mmol) と p-トルエンスルホン酸・1水和物0.3 g のメタノール50 ml 溶液を6時間加熱還流した。反応液に塩酸ヒドロキシアミン3.1 g (44 mmol) を加え、次いで、ナトリウム メトキシド2.1 g を加え、10時間加熱還流した。得られた反応液に、炭酸カリウム14.2 g (103 mmol) および1,2-ジブromoエタン5.1 ml を加え、次いで、水15 ml を加え、10時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル200 ml を加え、有機層を分離して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=9：1）に付し、目的化合物4.9 g を油状物として得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 3.67(2H, s), 4.05(2H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 4.29(2H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.4(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 212( $M^+ + 1$ ), 176.

【0081】

#### 参考例 2

3-(2-フルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン

o-クロロフェニル酢酸の代わりに、o-フルオロフェニル酢酸を用いて、参考例1と同様にして、目的化合物を無色油状物として45%の収率で得た。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 196( $M^+ + 1$ ), 109.

【0082】

#### 参考例 3

3-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン

o-クロロフェニル酢酸の代わりに、2,6-ジフルオロフェニル酢酸を用いて、参考例1と同様にして、目的化合物を無色油状物として45%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 3.61(2H, s), 4.04(2H, t,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 4.30(2H, t,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 6.8-7.3(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 214( $M^+ + 1$ ), 127.

【0083】

#### 参考例4

##### 2-クロロベンジル シクロプロピルケトン

金属マグネシウム0.45 g (18.5mmol) に無水ジエチルエーテル10mlを加え、攪拌しながら、2-クロロベンジルブロマイド2.0 ml (15.4mmol) のジエチルエーテル10ml溶液をゆっくり滴下して、室温で1時間攪拌した。得られた溶液をシクロプロピルシアニド1.1ml のジエチルエーテル10ml溶液に30分かけてゆっくり滴下して、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で15分間攪拌した。酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル=9：1）に付し、目的化合物2.0 gを無水油状物として得た。

IRスペクトル (キャピラリー,  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ) : 1695.

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.88(2H, m), 1.08(2H, m), 1.98(1H, m), 3.98(2H, s), 7.1-7.5(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 195( $M^+ + 1$ ), 159.

【0084】

#### 参考例5

##### 1-(2-フルオロフェニル)-2-ペンタノン

2-クロロベンジルブロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルブロマイドとブチルシアニドを用いて、参考例4と同様にして、目的化合物を無色油状物として36%の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90(3H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 1.6(2H, m), 2.45(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 7.0-7.3(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 181( $M^+ + 1$ ), 109.

【0085】

#### 参考例 6

##### 1-(2-フルオロフェニル)-2-ヘキサノン

2-クロロベンジルブロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルブロマイドとペンチルシアニドを用いて、参考例 4 と同様にして、目的化合物を無色油状物として 46% の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90(3H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 1.3(2H, m), 1.6(2H, m), 2.50(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 7.0-7.3(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 195( $M^+ + 1$ ), 109.

【0086】

#### 参考例 7

##### 1-(2-フルオロフェニル)-3,3-ジメチル-2-ブタノン

2-クロロベンジルブロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルブロマイドと *t*-ブチルシアニドを用いて、参考例 4 と同様にして、目的化合物を無色油状物として 42% の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.25(9H, s), 3.80(2H, s), 7.0-7.3(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 195( $M^+ + 1$ ), 109.

【0087】

#### 参考例 8

##### シクロプロピル 2-フルオロベンジルケトン

2-クロロベンジルブロマイドおよびシクロプロピルシアニドの代わりに、それぞれ、2-フルオロベンジルブロマイドとシクロプロピルシアニドを用いて、参考例 4 と同様にして、目的化合物を無色油状物として 70% の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.88(2H, m), 1.06(2H, m), 1.98(1H, m), 3.86(2H, s), 7.1-7.3(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 179( $M^+ + 1$ )。

【0088】

参考例 9

1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン

(a) 1-(2-フルオロフェニル)-2-ニトロ-1-ブテン

2-フルオロベンツアルデヒド 4.73 g (38.11 mmol)、ニトロプロパン 4.41 g (49.49 mmol) および酢酸アンモニウム 3.23 g (41.90 mmol) に酢酸 30 ml を加え、攪拌しながら、4 時間還流した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却して、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、キシレンを加え、減圧で濃縮し、目的化合物 7.4 g を淡黄色油状物として得た。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.25 (3H, t,  $J=6.5$  Hz), 2.80 (2H, q,  $J=6.5$  Hz), 7.0-7.6 (4H, m), 8.03 (1H, s)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 196( $M^+ + 1$ ), 149。

(b) 1-(2-フルオロフェニル)-2-ブタノン

参考例 9 (a) で得られた化合物 7.4 g に 90% 酢酸水溶液 100 ml を加え、加熱しながら、亜鉛粉末 12.11 g (190 mmol) を分割して添加し、更に攪拌しながら、4 時間還流した。一夜放置後、析出した結晶を濾別して、結晶をトルエンで洗浄した。濾液とトルエンの洗浄液を合わせて、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤; トルエン) に付し、目的化合物 1.85 g を淡褐色油状物として得た。

NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.05 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.53 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.73 (2H, s), 7.0-7.4 (4H, m)。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 167( $M^+ + 1$ ), 109。

【0089】

参考例 10

1-(2-クロロフェニル)-2-プロパノン

2-フルオロベンツアルデヒドおよびニトロプロパンの代わりに、それぞれ、2-クロロベンツアルデヒドとニトロエタンを用いて、参考例 9 と同様にして、

目的化合物を褐色油状物として27%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.20(3H, s), 3.85(2H, s), 7.15-7.45(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 169( $M^+$ +1), 125。

【0090】

#### 参考例11

##### 1-(2-クロロフェニル)-2-ブタノン

2-フルオロベンツアルデヒドの代わりに、2-クロロベンツアルデヒドを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として17%の収率で得た。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 183( $M^+$ +1), 125。

【0091】

#### 参考例12

##### 1-(2-クロロフェニル)-2-ヘプタノン

2-フルオロベンツアルデヒドおよびニトロプロパンの代わりに、それぞれ、2-クロロベンツアルデヒドとニトロヘキサンを用いて、参考例9と同様にして、目的化合物を淡黄色油状物として17%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90(3H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 1.2-1.4(4H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.50(2H, t,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 3.80(2H, s), 7.2-7.6(4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 225( $M^+$ +1), 125。

【0092】

#### 参考例13

##### シクロブチル 2-フルオロベンジルケトン

金属マグネシウム1.06 g (44 mmol) に無水ジエチルエーテル20 mlを加え、攪拌しながら、2-フルオロベンジルブロマイド7.56 g (40 mmol) のジエチルエーテル10 ml溶液をゆっくり滴下して、室温で1時間攪拌した。得られた溶液をシクロブタンカルボニルクロライド4.74 g (40 mmol) のテトラヒドロフラン30 ml溶液に、メタノールドライアイス浴で冷却しつつ、2時間かけてゆっくり滴下して、反応温度を室温に戻しながら、2時間攪拌した。反応終了後、反応



混合物に水100mlおよびジエチルエーテル150mlを加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：ヘキサン＝9：1）に付し、目的化合物2.97gを淡黄色油状物として得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.65-2.40(6H, m), 3.4(1H, m), 3.67(2H, s), 7.0-7.3(4H, m).

マスペクトル (CI, m/z) : 193( $\text{M}^+$ +1), 137.

【0093】

#### 参考例14

##### 5-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-2-ペンタノン

2-フルオロベンジルブロマイドおよびシクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、それぞれ、2-クロロベンジルブロマイドと4-クロロブチリルクロライドを用いて、参考例13と同様にして、目的化合物を黄色油状物として79%の収率で得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.07(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.7Hz), 3.56(2H, t, J=7.7Hz), 3.86(2H, s), 7.1-7.5(4H, m).

【0094】

#### 参考例15

##### 1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノン

金属マグネシウム0.9g (37.0mmol) に無水ジエチルエーテル10mlを加え、激しく攪拌しながら、2-クロロベンジルクロライド3.9ml (30.8mmol) のジエチルエーテル10ml溶液を30分かけてゆっくり滴下し、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を無水トリフルオロ酢酸4.3ml (30.8mmol) のテトラヒドロフラン40ml溶液に、約-70℃に冷却して、ゆっくり滴下して、反応温度を室温に戻しながら、1時間攪拌し、一夜放置した。反応混合物に酢酸エチル200mlを加え、有機層を分離し、1規定塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル＝10：2）に付し、目的化合物5.7gを黄色油状物として得た。

NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 4.16(2H, s), 7.1-7.5(4H, m) .

マスペクトル(CI,  $m/z$ ) : 223( $M^+ + 1$ ), 125.

【0095】

#### 参考例 16

##### 1-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノン

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノン  
2.0 g (9.0mmol) を四塩化炭素 30 ml に溶解させ、臭素 0.46 ml (9.0mmol) を加えて、室温で 10 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温で 15 分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤；トルエン：酢酸エチル = 10 : 2）に付し、目的化合物 0.87 g を黄色油状物として得た。

NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 6.39(1H, s), 7.3-7.7(4H, m) .

マスペクトル(CI,  $m/z$ ) : 302( $M^+ + 2$ ) , 300( $M^+$ ), 221.

【0096】

#### 参考例 17

##### 1-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-ペンタノン

1-(2-クロロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-プロパノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-ペンタノンを用いて、参考例 16 と同様にして、目的化合物を黄色油状物として 72% の収率で得た。

NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.10(2H, m), 2.4-2.9(2H, m), 3.56(2H, m), 5.98(1H, s), 7.2-7.6(4H, m) .

マスペクトル(CI,  $m/z$ ) : 311( $M^+ + 1$ ), 231.

【0097】

#### 参考例 18

##### 3-( $\alpha$ -ブロモ-2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン

4.0 g (19 mmol) を四塩化炭素 40 ml に溶解させ、N-ブロモコハク酸イミド

4.1 g (23 mmol) および過酸化ベンゾイル 0.2 g を加え、8 時間加熱攪拌した。  
反応終了後、反応混合物に酢酸エチル 100 ml およびヘキサン 100 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧で濃縮し、目的化合物 4.8 g を黄色油状物として得た。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 292 ( $M^+ + 3$ ), 290 ( $M^+ + 1$ ), 212。

【0098】

#### 参考例 19

3-( $\alpha$ -ブロモ-2-フルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンの代わりに、3-(2-フルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンを用いて、参考例 18 と同様にして、目的化合物を赤色油状物として 98% の収率で得た。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 276 ( $M^+ + 3$ ), 194。

【0099】

#### 参考例 20

3-( $\alpha$ -ブロモ-2,6-ジフルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジン

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンの代わりに、3-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンを用いて、参考例 18 と同様にして、目的化合物を赤色油状物として 57% の収率で得た。

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 294 ( $M^+ + 3$ ), 214。

【0100】

#### 参考例 21

$\alpha$ -ブロモ-2-クロロベンジル シクロプロピルケトン

3-(2-クロロベンジル)-5,6-ジヒドロ-1,4,2-ジオキサジンの代わりに、2-クロロベンジル シクロプロピルケトンを用いて、参考例 18

と同様にして、目的化合物を赤色油状物として 83 % の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.8-1.2 (4H, m), 2.09 (1H, m), 6.18 (1H, s), 7.2-7.6 (4H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 275 ( $M^+ + 3$ ), 193.

【 0 1 0 1 】

## 参考例 2 2

### 2-クロロベンジル 4-フルオロフェニルケトン

2-フルオロベンジルブロマイドおよびシクロブタンカルボニルクロライドの代わりに、それぞれ、2-クロロベンジルブロマイドと 4-フルオロベンゾイルクロライドを用いて、参考例 1 3 と同様にして、目的化合物を無色粉末として 34 % の収率で得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 4.40 (2H, s), 7.10-7.45 (6H, m), 8.10 (2H, m).

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 249 ( $M^+ + 1$ ), 213.

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式

【化9】  $R^1 - CH(R^2) - R^3$  (I)

[式中、 $R^1$  : 置換されていてもよいフェニル基 ;  $R^2$  : 置換されていてもよい脂肪族アシル基、置換されたベンゾイル基、ジヒドロジオキサジニル基 ;  $R^3$  : 縮環されたヒドロピリジル基]  
を有するヒドロピリジン誘導体。

【効果】 この化合物は、すぐれた血小板凝集抑制作用等を有し、抗血栓、抗血栓剤として有用である。

【選択図】 なし。

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】 000001856  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
【氏名又は名称】 三共株式会社

## 【特許出願人】

【識別番号】 000000206  
【住所又は居所】 山口県宇部市西本町1丁目12番32号  
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

## 【代理人】

申請人  
【識別番号】 100081400  
【住所又は居所】 東京都品川区広町1-2-58 三共株式会社 特  
許部  
【氏名又は名称】 大野 彰夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

氏 名 三共株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 山口県宇部市西本町1丁目12番32号

氏 名 宇部興産株式会社